

EUROPAPARLAMENTS- OG RÅDSDIREKTIV 2001/20/EF

2002/EØS/63/15

av 4. april 2001

om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis ved gjennomføring av kliniske prøvinger av legemidler for mennesker(*)

EUROPAPARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPEISKE UNION HAR —

under henvisning til traktaten om opprettelse av Det europeiske fellesskap, særlig artikkel 95,

under henvisning til forslag fra Kommisjonen⁽¹⁾,

under henvisning til uttalelse fra Den økonomiske og sosiale komité⁽²⁾,

etter framgangsmåten fastsatt i traktatens artikkel 251⁽³⁾ og

ut fra følgende betraktninger:

- 1) I henhold til rådsdirektiv 65/65/EØF av 26. januar 1965 om tilnærming av lover og forskrifter om legemidler⁽⁴⁾ skal søknader om markedsføringstillatelse for legemidler følges av dokumenter og opplysninger om resultater av kontroller og kliniske prøvinger av legemiddelet. I rådsdirektiv 75/318/EØF av 20. mai 1975 om tilnærming av medlemsstatenes lovgivning om standarder og protokoller ved analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøkelser av legemidler⁽⁵⁾ er det fastsatt ensartede regler for innsamling og framlegging av dokumenter og opplysninger.
- 2) Gjennomføring av kliniske prøvinger på mennesker bygger på anerkjente grunnprinsipper om beskyttelse av menneskerettigheter og menneskeverd i forbindelse med anvendelse av biologi og medisin, slik de for eksempel kommer til uttrykk i 1996-utgaven av Helsingforserklæringen. Forsøkspersoner i kliniske prøvinger vernes gjennom risikovurderinger basert på

resultater av toksikologiske undersøkelser utført før enhver klinisk prøving, kontroll foretatt av etikkomiteer og av medlemsstatenes vedkommende myndighet, og gjennom regler for vern av personopplysninger.

- 3) Personer som er ute av stand til med rettslig bindende virkning å gi sitt samtykke til å delta i kliniske prøvinger, bør gis særlig vern. Medlemsstatene er pålagt å fastsette slike regler. Disse personene kan ikke delta i kliniske prøvinger dersom de samme resultatene kan oppnås ved kliniske prøvinger på personer som er i stand til å gi sitt samtykke. Normalt bør disse personene delta i kliniske prøvinger bare dersom det er grunn til å anta at tilførselen av legemiddelet vil være til direkte fordel for pasienten og dermed veie opp risikoene. Det er likevel behov for kliniske prøvinger på barn for å forbedre den tilgjengelige behandlingen for dem. Barn er en sårbar befolkningsgruppe som utviklingsmessig, fysiologisk og psykologisk skiller seg fra voksne, og som derfor har stor nytte av forskning knyttet til alder og utvikling. Legemidler for barn, herunder vaksiner, må prøves vitenskapelig før de tas i alminnelig bruk. Dette kan oppnås bare gjennom grundig undersøkelse av legemidler som antas å ha stor klinisk betydning for barn. De kliniske prøvinger som er nødvendige for dette formål, bør finne sted under vilkår som gir forsøkspersonene best mulig vern. Det er derfor nødvendig å fastsette kriterier for vern av barn ved kliniske prøvinger.
- 4) For andre personer som er ute av stand til å gi sitt samtykke, som demente, psykiatriske pasienter osv., bør deltaking i kliniske prøvinger begrenses i enda større grad. Legemidler som skal prøves, kan tilføres slike personer bare dersom det er grunn til å anta at den direkte fordelen for pasienten veier opp risikoene. I slike tilfeller kreves det også skriftlig samtykke fra pasientens lovlige stedfortreder, gitt i samråd med behandlende lege, før pasienten kan delta i kliniske prøvinger.
- 5) Begrepet lovlig stedfortreder viser til gjeldende nasjonal lovgivning og kan derfor omfatte fysiske eller juridiske personer, en myndighet og/eller et organ som fastsatt i nasjonal lovgivning.
- 6) For å sikre best mulig helsevern vil foreldede eller gjentatte prøvinger ikke bli utført innenfor Fellesskapet eller i tredjestater. Harmoniseringen av tekniske krav til utvikling av legemidler bør derfor foregå i egnede fora, særlig innenfor Den internasjonale konferanse om harmonisering.

(*) Denne fellesskapsrettsakten, kunngjort i EFT L 121 av 1.5.2001, s. 34, er omhandlet i EØS-komiteens beslutning nr. 33/2002 av 19. april 2002 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), se EØS-tillegget til De Europeiske Fellesskaps Tidende nr. 29 av 13.6.2002, s. 11.

⁽¹⁾ EFT C 306 av 8.10.1997, s. 9 og EFT C 161 av 8.6.1999, s. 5.

⁽²⁾ EFT C 95 av 30.3.1998, s. 1.

⁽³⁾ Europaparlamentsuttalelse av 17. november 1998 (EFT C 379 av 7.12.1998, s. 27), Rådets felles holdning av 20. juli 2000 (EFT C 300 av 20.10.2000, s. 32) og europaparlamentsbeslutning av 12. desember 2000 (ennå ikke offentliggjort i EFT). Rådsbeslutning av 26. februar 2001.

⁽⁴⁾ EFT 22 av 9.2.1965, s. 1/65. Direktivet sist endret ved rådsdirektiv 93/39/EØF (EFT L 214 av 24.8.1993, s. 22).

⁽⁵⁾ EFT L 147 av 9.6.1975, s. 1. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 1999/83/EF (EFT L 243 av 15.9.1999, s. 9).

- 7) For legemidler som omfattes av virkeområdet for del A i vedlegget til rådsforordning (EØF) nr. 2309/93 av 22. juli 1993 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og dyr og om opprettelse av et europeisk kontor for legemiddelvurdering⁽¹⁾, herunder legemidler for genterapi eller celleterapi, skal Det europeiske kontor for legemiddelvurdering (heretter kalt «Kontoret») i samarbeid med Komiteen for farmasøytiske spesialpreparater avgi en vitenskapelig forhåndsvurdering for Kommisjonen kan gi markedsføringstillatelse. Ved denne vurderingen kan komiteen be om fullstendige opplysninger om resultatene av de kliniske prøvingene som ligger til grunn for søknaden om markedsføringstillatelse, og følgelig om gjennomføringen av prøvingene, og komiteen kan til og med kreve at den som søker om nevnte tillatelse utfører ytterligere kliniske prøvinger. Det må derfor fastsettes bestemmelser som gir Kontoret tilgang til alle opplysninger om gjennomføringen av enhver klinisk prøving av slike legemidler.
- 8) En enkeltuttalelse fra hver berørte medlemsstat reduserer tiden fram til prøvingen kan igangsettes, uten at det går utover forsøkspersonenes velferd eller utelukker muligheten for å avvise prøvinger på visse prøvingssteder.
- 9) Opplysninger om innholdet i en klinisk prøving og om prøvingens igangsetting og avslutning bør gjøres tilgjengelige for medlemsstater der slike prøvinger finner sted, og de øvrige medlemsstatene bør ha tilgang til de samme opplysningene. Det bør derfor opprettes en europeisk database over disse opplysningene, idet det tas behørig hensyn til fortrolighetsreglene.
- 10) Kliniske prøvinger er et vanskelig arbeid som vanligvis pågår ett eller flere år og som oftest omfatter mange deltakere og flere prøvingssteder, ofte i flere medlemsstater. Medlemsstatenes nåværende praksis er svært ulik med hensyn til reglene for igangsetting og gjennomføring av kliniske prøvinger samt kravene til gjennomføringen. Dette fører til forsinkelser og komplikasjoner som hindrer effektiv gjennomføring av slike prøvinger innenfor Fellesskapet. Det er derfor nødvendig å forenkle og harmonisere de administrative bestemmelsene om slike prøvinger ved at det fastsettes en entydig og oversiktlig framgangsmåte, og skapes gunstige vilkår slik at de berørte myndigheter innenfor Fellesskapet på en effektiv måte kan samordne slike kliniske prøvinger.
- 11) I utgangspunktet bør en tillatelse være underforstått, dvs. at en klinisk prøving kan igangsettes dersom det foreligger en positiv uttalelse fra etikkomiteen, og vedkommende myndighet ikke har kommet med innvendinger innen en gitt frist. I unntakstilfeller som gir opphav til særlig vanskelige problemer bør det likevel kreves en uttrykkelig skriftlig tillatelse.
- 12) Prinsippene for god framstillingspraksis bør få anvendelse på prøvingspreparater.
- 13) Det bør fastsettes særlige bestemmelser for merking av prøvingspreparater.
- 14) Ikke-kommersielle kliniske prøvinger som gjennomføres av forskere uten deltaking fra farmasøytisk industri, kan være til stor fordel for de berørte pasienter. Direktivet bør derfor ta hensyn til de særlige forhold ved prøvinger der planleggingen ikke krever særskilte framstillings- eller emballeringsprosesser dersom prøvingene gjennomføres med legemidler med markedsføringstillatelse i henhold til direktiv 65/65/EØF, framstilles eller importeres i samsvar med bestemmelsene i direktiv 75/319/EØF og 91/356/EØF og gjennomføres på pasienter med samme særtrekk som dem som omfattes av bruksområdet spesifisert i markedsføringstillatelsen. Merking av prøvingspreparater som er beregnet på prøvinger av denne typen, bør være underlagt de forenklete bestemmelsene fastsatt i retningslinjene for god framstillingspraksis for prøvingspreparater og i direktiv 91/356/EØF.
- 15) For å kunne rettferdiggjøre at forsøkspersoner deltar i kliniske prøvinger, er det viktig å kontrollere at standardene for god klinisk praksis overholdes samt å kontrollere alle data, opplysninger og dokumenter for å bekrefte at de er riktig utarbeidet, registrert og meldt.
- 16) Personer som deltar i kliniske prøvinger må gi sitt samtykke til at deres personopplysninger granskes ved en inspeksjon av vedkommende myndigheter og behørig bemyndigede personer, forutsatt at slike personopplysninger behandles som strengt fortrolige og ikke offentliggjøres.
- 17) Dette direktiv får anvendelse uten at det berører europaparlaments- og rådsdirektiv 95/46/EF av 24. oktober 1995 om beskyttelse av fysiske personer i forbindelse med behandling av personopplysninger og om fri utveksling av slike opplysninger⁽²⁾.
- 18) Det er også nødvendig å fastsette bestemmelser om overvåking av bivirkninger som oppstår ved kliniske prøvinger, ved hjelp av Fellesskapets overvåkingsordninger (legemiddellovervåking), for å sikre at en klinisk prøving som innebærer et uakseptabelt risikonivå, stanses umiddelbart.

⁽¹⁾ EFT L 214 av 24.8.1993, s. 1. Forordningen endret ved kommisjonsforordning (EF) nr. 649/98 (EFT L 88 av 24.3.1998, s. 7).

⁽²⁾ EFT L 281 av 23.11.1995, s. 31.

- 19) De tiltak som er nødvendige for gjennomføringen av dette direktiv, bør vedtas i samsvar med rådsbeslutning 1999/468/EF av 28. juni 1999 om fastsettelse av nærmere regler for utøvelsen av den gjennomføringsmyndighet som er tillagt Kommisjonen⁽¹⁾ —

VEDTATT DETTE DIREKTIV:

Artikkel 1

Virkeområde

1. I dette direktiv fastsettes det særlige bestemmelser om gjennomføring av kliniske prøvinger på mennesker, herunder multisenterprøvinger, med de legemidler som er definert i artikkel 1 i direktiv 65/65/EØF, særlig med hensyn til bruk av god klinisk praksis. Dette direktiv får ikke anvendelse på observasjonsstudier.

2. God klinisk praksis er en rekke internasjonalt anerkjent etiske og vitenskapelige kvalitetskrav som skal overholdes ved utarbeiding, gjennomføring, registrering og melding av kliniske prøvinger der forsøkspersoner deltar. Overholdelse av god praksis sikrer at forsøkspersonenes rettigheter, sikkerhet og velferd ivaretas, og at resultatene av de kliniske prøvingene blir troverdige.

3. Prinsippene for god klinisk praksis og detaljerte retningslinjer i samsvar med disse prinsippene skal vedtas og ved behov revideres for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling etter framgangsmåten nevnt i artikkel 21 nr. 2.

Kommisjonen skal offentliggjøre disse detaljerte retningslinjene.

4. Alle kliniske prøvinger, herunder undersøkelser av biotilgjengelighet og bioekvivalens, skal utarbeides, gjennomføres og meldes i samsvar med prinsippene for god klinisk praksis.

Artikkel 2

Definisjoner

I dette direktiv menes med:

- a) «klinisk prøving»: enhver prøving som foretas på mennesker i den hensikt å avdekke eller bekrefte de kliniske, farmakologiske og/eller andre farmakodynamiske virkninger av ett eller flere prøvingspreparater, og/eller å identifisere bivirkninger av ett eller flere prøvingspreparater og/eller å undersøke opptak, fordeling, omdanning og utskilling av ett eller flere prøvingspreparater for å vurdere preparatets/preparatenes sikkerhet og/eller virkning,

Dette omfatter kliniske prøvinger som utføres på ett eller flere prøvingssteder i én eller flere medlemsstater,

- b) «klinisk multisenterprøving»: en klinisk prøving som gjennomføres i samsvar med en enkelt protokoll, men på ulike steder og derfor av flere prøvingsansvarlige; prøvingsstedene kan ligge i én medlemsstat, i flere medlemsstater og/eller i medlemsstater og tredjestater,
- c) «observasjonsstudie»: en undersøkelse der legemiddelet/legemidlene forskrives på vanlig måte i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen. Den terapeutiske strategi for pasienten fastsettes ikke på forhånd i en prøvingsprotokoll, men følger alminnelig praksis, og beslutningen om å forskrive legemiddelet er klart atskilt fra beslutningen om å la pasienten delta i undersøkelsen. Det skal ikke anvendes ytterligere diagnostiske metoder eller overvåkingsordninger overfor pasientene, og innsamlede opplysninger skal analyseres ved hjelp av epidemiologiske metoder,
- d) «prøvingspreparat»: en legemiddelform av et virksomt stoff eller placebo som prøves eller brukes som referanse i en klinisk prøving, herunder produkter som det allerede er gitt markedsføringstillatelse for, men som brukes eller settes sammen (utseende eller pakning) på en annen måte enn den godkjente formen, eller som brukes på et område som ikke er godkjent, eller for å skaffe ytterligere opplysninger om den godkjente formen,
- e) «sponsor»: en person, et foretak, en institusjon eller en organisasjon som er ansvarlig for å igangsette, lede og/eller finansiere en klinisk prøving,
- f) «prøvingsansvarlig»: en lege eller en person med et yrke som medlemsstaten har godkjent for prøvinger fordi det oppfyller de nødvendige krav til vitenskapelig bakgrunn og erfaring i pasientpleie. Den prøvingsansvarlige er ansvarlig for gjennomføringen av den kliniske prøvingen på et prøvingssted. Dersom prøvingen på et prøvingssted gjennomføres av en gruppe, har den prøvingsansvarlige lederansvaret for gruppen og kan kalles «hovedprøvingsansvarlig»,
- g) «orientering til den prøvingsansvarlige»: en samling av kliniske og ikke-kliniske opplysninger om prøvingspreparatet eller -preparatene som er relevante for undersøkelsen av hvordan preparatet/preparatene virker på mennesker,
- h) «protokoll»: et dokument som beskriver målet eller målene, utformingen, metoden, de statistiske hensyn og organiseringen i forbindelse med en prøving. Begrepet «protokoll» dekker den opprinnelige protokollen, senere utgaver av protokollen og endringer i den,
- i) «forsøksperson»: en person som deltar i en klinisk prøving og enten får prøvingspreparatet eller inngår i en kontrollgruppe,

⁽¹⁾ EFT L 184 av 17.7.1999, s. 23.

- j) «informert samtykke»: en skriftlig, datert og undertegnet beslutning om å delta i en klinisk prøving, tatt av egen fri vilje av en person som har blitt behørig informert om prøvingens art, omfang, følger og risikoer og har mottatt egnet dokumentasjon, dersom personen er i stand til å gi sitt samtykke eller, dersom personen er ute av stand til å gi sitt samtykke, av vedkommendes lovlige stedfortreder; dersom den berørte personen ikke kan skrive, kan det i unntakstilfeller gis muntlig samtykke i nærvær av minst ett vitne, i samsvar med nasjonal lovgivning,
- k) «etikkomité»: et uavhengig organ i en medlemsstat, som består av helsepersonell og legfolk med ansvar for å ivareta forsøkspersonenes rettigheter, sikkerhet og velferd og garantere for dette overfor allmennheten blant annet ved å avgi uttalelse om protokollen, om de prøvingsansvarlige er egnet og utstyret er hensiktsmessig, og om de metoder og dokumenter som skal brukes for å informere forsøkspersonene med sikte på å få deres informerte samtykke,
- l) «inspeksjon»: virksomhet utført av vedkommende myndighet i form av en offisiell gransking av dokumenter, utstyr, journaler, kvalitetssikringssystemer og alle andre ressurser som vedkommende myndighet mener angår den kliniske prøvingen, og som kan befinne seg på prøvingsstedet, hos sponsoren og/eller hos oppdragsforskningsorganisasjonen, eller hos andre virksomheter som vedkommende myndighet mener det er nødvendig å inspisere,
- m) «uønsket hendelse»: enhver skadelig medisinsk hendelse hos en pasient eller en forsøksperson som deltar i en klinisk prøving, etter tilførsel av et legemiddel, og som ikke nødvendigvis er forårsaket av denne behandlingen,
- n) «bivirkning»: enhver skadelig og uønsket virkning av et prøvingspreparat, uansett dose,
- o) «alvorlig uønsket hendelse eller alvorlig bivirkning»: enhver skadelig medisinsk hendelse eller virkning som uansett dose fører til død, er livstruende, medfører sykehusinnleggelse eller forlengelse av sykehusopphold, fører til vedvarende eller betydelig funksjonshemming eller uferhet, eller viser seg som en medfødt anomali eller misdannelse,
- p) «uventet bivirkning»: en bivirkning av en art eller alvorlighetsgrad som ikke er i samsvar med produktopplysningene (for eksempel orienteringen til den prøvingsansvarlige for et prøvingspreparat som ikke er godkjent, eller sammendraget av produktets egenskaper for et godkjent produkt).

Artikkel 3

Vern av forsøkspersoner i kliniske prøvinger

1. Dette direktiv får anvendelse uten at det berører nasjonale bestemmelser om vern av forsøkspersoner i kliniske prøvinger dersom de er mer omfattende enn bestemmelsene i dette direktiv og er i samsvar med de framgangsmåter og tidsfrister som fastsettes i dette direktiv. Medlemsstatene skal, i den grad de ikke allerede har gjort det, vedta detaljerte regler for å verne personer som er ute av stand til å gi informert samtykke, mot utnyttning.
2. En kliniske prøving kan igangsettes bare dersom
 - a) de forutsigbare risikoer og ulemper er veid mot den forventede fordelene for den enkelte forsøksperson og for andre nåværende og framtidige pasienter. En klinisk prøving kan igangsettes bare dersom etikkomiteen og/eller vedkommende myndighet trekker den slutning at de forventede fordeler med hensyn til terapeutisk virkning og fordelene for folkehelsen berettiger risikoene, og kan fortsette bare dersom overholdelsen av dette kravet overvåkes til enhver tid,
 - b) forsøkspersonen eller, dersom forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke, dennes lovlige stedfortreder i et møte med den prøvingsansvarlige eller et medlem av forskningsgruppen på forhånd har hatt mulighet til å sette seg inn i målet med prøvingen, risikoene og ulempene ved den samt vilkårene for gjennomføringen, og dessuten er blitt informert om retten til når som helst å trekke seg fra prøvingen,
 - c) forsøkspersonens rett til fysisk og psykisk integritet samt til privatlivets fred ivaretas og opplysninger om forsøkspersonen vernes i samsvar med direktiv 95/46/EF,
 - d) forsøkspersonen eller, dersom forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke, dennes lovlige stedfortreder har gitt skriftlig samtykke etter å ha blitt informert om den kliniske prøvingens art, omfang, følger og risikoer; dersom den berørte personen ikke kan skrive, kan det i unntakstilfeller gis muntlig samtykke i nærvær av minst ett vitne, i samsvar med nasjonal lovgivning,
 - e) forsøkspersonen når som helst og uten å bli skadelidende kan trekke seg fra den kliniske prøvingen ved å tilbakekalle sitt informerte samtykke,
 - f) det finnes bestemmelser om forsikring eller erstatning som dekker den prøvingsansvarliges og sponsorens ansvar.
3. Ansvar for den medisinske behandlingen av forsøkspersoner og for de medisinske beslutningene som tas med hensyn til disse, skal ligge hos en behørig kvalifisert lege eller eventuelt en kvalifisert tannlege.
4. Forsøkspersonen skal ha tilgang til et kontaktpunkt der vedkommende kan få ytterligere opplysninger.

*Artikkel 4***Kliniske prøvinger på mindreårige**

I tillegg til andre relevante begrensninger kan en klinisk prøving på mindreårige utføres bare dersom

- a) det er innhentet informert samtykke fra foreldrene eller den lovlige stedfortrederen; samtykket skal gi uttrykk for den mindreåriges antatte vilje og skal når som helst kunne trekkes tilbake uten at den mindreårige blir skadelidende,
- b) personell med pedagogisk erfaring har gitt den mindreårige opplysninger tilpasset vedkommendes forståelsesevne om prøvingen, risikoene og fordelene,
- c) den prøvingsansvarlige eller eventuelt den hovedprøvingsansvarlige tar hensyn til et uttrykkelig ønske fra en mindreårig som er i stand til å danne seg en mening og til å vurdere disse opplysningene, om ikke å delta i eller når som helst å trekke seg fra den kliniske prøvingen,
- d) det ikke gis noen oppmuntring eller økonomiske fordeler, med unntak av en godtgjøring,
- e) pasientgruppen vil kunne ha direkte fordel av den kliniske prøvingen, og bare dersom slik forskning er avgjørende for å etterprøve opplysninger innhentet ved kliniske prøvinger på personer som er i stand til å gi informert samtykke, eller ved andre forskningsmetoder; slik forskning skal dessuten direkte gjelde en klinisk tilstand som den berørte mindreårige befinner seg i, eller være av en slik art at den bare kan utføres på mindreårige,
- f) Kontorets tilsvarende vitenskapelige retningslinjer er fulgt,
- g) de kliniske prøvingene er utformet slik at smerter, ubehag, frykt og enhver annen forutsigbar risiko knyttet til sykdommen og utviklingsstadiet begrenses til et minimum; både risikoterskelen og graden av belastning må defineres spesielt og overvåkes til enhver tid,
- h) protokollen er godkjent av en etikkomité som har sakkunnskap om barnesykdommer eller som har innhentet råd om kliniske, etiske og psykososiale spørsmål innenfor læren om barnesykdommer, og
- i) pasientens interesser til enhver tid veier tyngre enn vitenskapelige og samfunnsmessige interesser.

*Artikkel 5***Kliniske prøvinger på voksne som er ute av stand til å gi informert samtykke med rettslig bindende virkning**

For andre personer som er ute av stand til å gi informert samtykke med rettslig bindende virkning, gjelder alle relevante krav som er oppført for personer som er i stand til å gi slikt samtykke. Utover disse krav skal voksne som er ute av stand til å gi informert samtykke med rettslig bindende virkning, og som ikke har gitt eller ikke har nektet å gi slikt informert samtykke før de ble ute av stand til det, delta i kliniske prøvinger bare dersom

- a) det er innhentet informert samtykke fra den lovlige stedfortrederen; samtykket skal gi uttrykk for forsøkspersonens antatte vilje og skal når som helst kunne trekkes tilbake uten at forsøkspersonen blir skadelidende,
- b) personen som er ute av stand til å gi informert samtykke med rettslig bindende virkning, har fått opplysninger tilpasset sin forståelsesevne om prøvingen, risikoene og fordelene,
- c) den prøvingsansvarlige eller eventuelt den hovedprøvingsansvarlige tar hensyn til et uttrykkelig ønske fra en forsøksperson som er i stand til å danne seg en mening og til å vurdere disse opplysningene, om ikke å delta i eller når som helst å trekke seg fra den kliniske prøvingen,
- d) det ikke gis noen oppmuntring eller økonomiske fordeler, med unntak av en godtgjøring,
- e) slik forskning er avgjørende for å etterprøve opplysninger innhentet ved kliniske prøvinger på personer som er i stand til å gi informert samtykke, eller ved andre forskningsmetoder, og dersom forskningen direkte gjelder en livstruende eller svekkende klinisk tilstand som den berørte personen befinner seg i,
- f) de kliniske prøvingene er utformet slik at smerter, ubehag, frykt og enhver annen forutsigbar risiko i forbindelse med sykdommen og dens utviklingsstadier begrenses til et minimum. Både risikoterskelen og graden av belastning må defineres spesielt og overvåkes til enhver tid,
- g) protokollen er godkjent av en etikkomité som har sakkunnskap om den aktuelle sykdommen og den aktuelle pasientgruppen eller har innhentet råd om kliniske, etiske og psykososiale spørsmål knyttet til den aktuelle sykdommen og den berørte pasientgruppen,
- h) pasientens interesser til enhver tid veier tyngre enn vitenskapelige og samfunnsmessige interesser, og
- i) det er grunn til å anta at tilførsel av prøvingspreparatet innebærer en fordel for pasienten som veier opp risikoene eller ikke innebærer noen risiko.

*Artikkel 6***Etikkomité**

1. Med henblikk på gjennomføringen av kliniske prøvinger skal medlemsstatene treffe de nødvendige tiltak for å opprette etikkomiteer og for å sikre at disse fungerer.
2. Etikkomiteen skal uttale seg om en klinisk prøving som den er blitt anmodet om å ta stilling til, før prøvingen igangsettes.
3. Ved utarbeidingen av sin uttalelse skal etikkomiteen særlig ta hensyn til
 - a) den kliniske prøvingens relevans og utforming,
 - b) om vurderingen av de forventede fordeler og risikoer i henhold til artikkel 3 nr. 2 bokstav a) er tilfredsstillende, og om slutningene er berettigede,

- c) protokollen,
- d) egnetheten til den prøvingsansvarlige og til dennes medarbeidere,
- e) orienteringen til den prøvingsansvarlige,
- f) utstyrets kvalitet,
- g) hvorvidt de skriftlige opplysningene som skal utleveres, er relevante og uttømmende og til framgangsmåten som skal følges for å innhente informert samtykke samt berettigelsen av forskning på personer som er ute av stand til å gi informert samtykke med hensyn til de særlige begrensninger som er omhandlet i artikkel 3,
- h) bestemmelser om erstatning eller godtgjøring dersom forsøkspersonen skades eller dør som følge av en klinisk prøving,
- i) forsikringer eller erstatninger som skal dekke den prøvingsansvarliges og sponsorens ansvar,
- j) beløp og eventuelt nærmere regler for godtgjøring eller erstatning til prøvingsansvarlige og forsøkspersoner som deltar i en klinisk prøving, samt de relevante punkter i enhver avtale mellom sponsor og prøvingssted,
- k) nærmere regler for rekruttering av forsøkspersoner.

4. Uten hensyn til bestemmelsene i denne artikkel kan en medlemsstat beslutte å pålegge den vedkommende myndighet som den har utpekt i henhold til artikkel 9, å vurdere og uttale seg om spørsmålene omhandlet i nr. 3 bokstav h), i) og j) i denne artikkel.

Når en medlemsstat påberoper seg denne bestemmelsen, skal den underrette Kommisjonen, de øvrige medlemsstatene og Kontoret om dette.

5. Etikkomiteen skal ha en frist på høyst 60 dager etter at den har mottatt en gyldig søknad til å avgi en grunngett uttalelse til søkeren og vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat.

6. I løpet av behandlingstiden for søknaden om uttalelse, kan etikkomiteen sende bare én anmodning om opplysninger utover dem søkeren allerede har framlagt. Tidsfristen fastsatt i nr. 5 skal avbrytes inntil tilleggsopplysningene er mottatt.

7. 60-dagersfristen omhandlet i nr. 5 kan ikke forlenges med mindre det dreier seg om prøvinger som omfatter legemidler for genterapi eller somatisk celleterapi eller legemidler som inneholder genmodifiserte organismer. I slike tilfeller kan fristen forlenges med høyst 30 dager. For disse legemidlene kan 90-dagersfristen forlenges med ytterligere 90 dager dersom en gruppe eller komité skal rådspørres i samsvar med bestemmelsene og framgangsmåtene i de berørte medlemsstater. For xenogen celleterapi skal fristen for å gi tillatelse ikke være tidsbegrenset.

Artikkel 7

Enkeltuttalelse

For kliniske multisenterprøvinger begrenset til en enkelt medlemsstats territorium, skal medlemsstatene fastsette en framgangsmåte for hvordan den berørte medlemsstat, uten hensyn til antall etikkomiteer, skal kunne avgi en enkeltuttalelse.

Ved kliniske multisenterprøvinger som gjennomføres i flere medlemsstater samtidig, skal det avgis en enkeltuttalelse for hver medlemsstat som berøres av den kliniske prøvingen.

Artikkel 8

Detaljerte retningslinjer

Kommisjonen skal i samråd med medlemsstatene og de berørte parter utarbeide og offentliggjøre detaljerte retningslinjer for hvordan en søknad om uttalelse fra en etikkomité skal utformes og hvilken dokumentasjon som skal framlegges, særlig med hensyn til opplysningene forsøkspersonene mottar, samt for egnede tiltak for å sikre vern av personopplysninger.

Artikkel 9

Igangsetting av en klinisk prøving

1. Medlemsstatene skal treffe de nødvendige tiltak for å sikre at kliniske prøvinger igangsettes etter framgangsmåten fastsatt i denne artikkel.

Sponsoren kan ikke sette i gang en klinisk prøving før etikkomiteen har avgitt en positiv uttalelse, og bare under forutsetning av at vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren om noen grunngitte innvendinger. Framgangsmåtene som fører fram til disse beslutningene kan foregå samtidig eller ikke, avhengig av sponsorens ønske.

2. Før en klinisk prøving igangsettes, skal sponsoren innlevere en gyldig søknad om tillatelse til vedkommende myndighet i medlemsstaten der sponsoren planlegger å gjennomføre den kliniske prøvingen.

3. Dersom medlemsstatens vedkommende myndighet underretter sponsoren om grunngitte innvendinger, kan sponsoren endre innholdet i søknaden omhandlet i nr. 2 bare én gang for å ta behørig hensyn til innvendingene. Dersom sponsoren ikke endrer søknaden, skal søknaden anses som avvist, og den kliniske prøvingen kan ikke igangsettes.

4. Vedkommende myndighets behandling av en gyldig søknad om tillatelse omhandlet i nr. 2, skal gjennomføres så raskt som mulig og innen 60 dager. Medlemsstatene kan innenfor sitt ansvarsområde fastsette en kortere frist enn 60 dager dersom det er i samsvar med gjeldende praksis. Vedkommende myndighet kan likevel underrette sponsoren før fristen utløper om at den ikke har noen grunngitte innvendinger.

Fristen nevnt i første ledd kan ikke forlenges ytterligere, med mindre det dreier seg om prøvinger som omfatter legemidlene nevnt i nr. 6 der tidsfristen kan forlenges med høyst 30 dager. For disse legemidlene kan 90-dagersfristen forlenges med ytterligere 90 dager dersom en gruppe eller komité skal rådspørres i samsvar med bestemmelsene og framgangsmåtene i de berørte medlemsstater. For xenogen celleterapi skal fristen for å gi tillatelse ikke være tidsbegrenset.

5. Uten at nr. 6 berøres kan det likevel kreves skriftlig tillatelse før igangsetting av kliniske prøvinger av legemidler som ikke er omfattet av markedsføringstillatelse i henhold til direktiv 65/65/EØF, og som er omhandlet i del A i vedlegget til forordning (EØF) nr. 2309/93, og av andre legemidler med særlige egenskaper, for eksempel legemidler der det virksomme stoffet eller de virksomme stoffene er et biologisk produkt eller biologiske produkter som skriver seg fra mennesker eller dyr eller inneholder biologiske bestanddeler som skriver seg fra mennesker eller dyr, eller dersom framstillingen av legemiddelet krever slike bestanddeler.

6. Det skal foreligge skriftlig tillatelse før kliniske prøvinger med legemidler for genterapi og somatisk celleterapi, herunder xenogen celleterapi, samt alle legemidler som inneholder genmodifiserte organismer. Det kan ikke gjennomføres prøvinger med genterapi som medfører endringer i forsøkspersonens kjønnsellers genetiske identitet.

7. Tillatelsen skal gis uten at det berører anvendelsen av rådsdirektiv 90/219/EØF av 23. april 1990 om innesluttet bruk av genetisk modifiserte mikroorganismer⁽¹⁾ og 90/220/EØF av 23. april 1990 om utsetting i miljøet av genetisk modifiserte organismer⁽²⁾.

8. Kommisjonen skal i samråd med medlemsstatene fastsette og offentliggjøre detaljerte retningslinjer for:

- utformingen av og innholdet i søknaden omhandlet i nr. 2 og dokumentasjonen som skal framlegges til støtte for søknaden, om kvaliteten på og framstillingen av prøvingspreparatet, toksikologiske og farmakologiske forsøk, protokollen og kliniske opplysninger om prøvingspreparatet, herunder orienteringen til den prøvingsansvarlige,
- utformingen av og innholdet i endringsforslaget omhandlet i artikkel 10 bokstav a) med hensyn til vesentlige endringer i protokollen,
- innholdet i erklæringen om avslutning av den kliniske prøvingen.

Artikkel 10

Gjennomføring av en klinisk prøving

Gjennomføringen av en klinisk prøving kan endres etter følgende framgangsmåte:

⁽¹⁾ EFT L 117 av 8.5.1990, s. 1. Direktivet sist endret ved direktiv 98/81/EF (EFT L 330 av 5.12.1998, s. 13).

⁽²⁾ EFT L 117 av 8.5.1990, s. 15. Direktivet sist endret ved kommisjonsdirektiv 97/35/EF (EFT L 169 av 27.6.1997, s. 72).

- Etter at den kliniske prøvingen er igangsatt, kan sponsoren foreta endringer i protokollen. Dersom endringene er vesentlige og kan påvirke forsøkspersonenes sikkerhet eller endre tolkningen av de vitenskapelige dokumentene som gjennomføringen av prøvingen bygger på, eller dersom de er betydelige på annen måte, skal sponsoren meddele vedkommende myndighet i den eller de berørte medlemsstater årsakene til og innholdet i disse endringene og underrette den eller de berørte ettkomiteer i samsvar med artikkel 6 og 9.

På grunnlag av opplysningene omhandlet i artikkel 6 nr. 3 og i samsvar med artikkel 7 skal ettkomiteen uttale seg om endringsforslaget innen 35 dager etter at den har mottatt endringsforslaget i god og behørig form. Dersom uttalelsen er negativ, kan sponsoren ikke iverksette endringen av protokollen.

Dersom uttalelsen fra ettkomiteen er positiv og vedkommende myndigheter i medlemsstatene ikke har reist grunngitte innvendinger mot ovennevnte vesentlige endringer, skal sponsoren fortsette gjennomføringen av den kliniske prøvingen i samsvar med den endrede protokollen. I motsatt fall skal sponsoren enten ta hensyn til de grunngitte innvendingene og tilpasse den foreslåtte endringen av protokollen eller trekke tilbake endringsforslaget.

- Uten at bokstav a) berøres skal sponsoren og den prøvingsansvarlige alt etter omstendighetene, særlig dersom det inntreffer en ny hendelse i forbindelse med gjennomføringen av prøvingen eller utviklingen av prøvingspreparatet som kan påvirke forsøkspersonenes sikkerhet, iverksette de nødvendige sikkerhetstiltak for å verne forsøkspersonene mot overhengende fare. Sponsoren skal omgående underrette vedkommende myndigheter om de nye hendelsene og tiltakene som er truffet, og påse at ettkomiteen underrettes om dette samtidig.
- Innen 90 dager etter at prøvingen er avsluttet skal sponsoren underrette vedkommende myndigheter i den eller de berørte medlemsstater og ettkomiteen om avslutningen av en klinisk prøving. Dersom prøvingen må avbrytes tidlig, er fristen 15 dager, og det må foreligge en klar begrunnelse.

Artikkel 11

Utteksling av opplysninger

1. De medlemsstater på hvis territorium den kliniske prøvingen finner sted, skal i en europeisk database som er tilgjengelig bare for medlemsstatenes vedkommende myndigheter, Kontoret og Kommisjonen, registrere

- opplysninger fra søknaden om tillatelse omhandlet i artikkel 9 nr. 2,
- eventuelle endringer av søknaden i samsvar med artikkel 9 nr. 3,

- c) eventuelle endringer av protokollen i samsvar med artikkel 10 bokstav a),
- d) etikkomiteens positive uttalelse,
- e) erklæringen om avslutning av den kliniske prøvingen og
- f) en henvisning til de inspeksjoner som er utført med hensyn til samsvar med god klinisk praksis.

2. På begrunnet anmodning fra en medlemsstat, Kontoret eller Kommisjonen skal vedkommende myndighet som mottok søknaden om tillatelse, framlegge alle ytterligere opplysninger om den aktuelle kliniske prøvingen som ikke allerede er registrert i den europeiske databasen.

3. Kommisjonen skal i samråd med medlemsstatene utarbeide og offentliggjøre detaljerte retningslinjer for hvilke opplysninger som skal registreres i den europeiske databasen, som forvaltes av Kommisjonen i samarbeid med Kontoret, samt for metodene for elektronisk utveksling av opplysningene. Ved utarbeidingen av de detaljerte retningslinjene skal det tas hensyn til at opplysningene skal være strengt fortrolige.

Artikkel 12

Utsettelse av prøvingen eller overtredelser

1. Dersom en medlemsstat har objektive grunner til å mene at vilkårene i søknaden om tillatelse omhandlet i artikkel 9 nr. 2 ikke lenger oppfylles, eller har opplysninger som gir grunn til tvil om den kliniske prøvingens sikkerhet eller vitenskapelige gyldighet, kan den utsette eller forby den kliniske prøvingen og skal underrette sponsoren om dette.

Før medlemsstaten tar en beslutning, skal den, med mindre risikoen er overhengende, anmode sponsoren og/eller den prøvingsansvarlige om å avgi en uttalelse innen én uke.

I et slikt tilfelle skal den berørte vedkommende myndighet umiddelbart underrette de andre vedkommende myndigheter, den berørte etikkomité, Kontoret og Kommisjonen om beslutningen om å utsette eller forby prøvingen og om bakgrunnen for dette.

2. Dersom en vedkommende myndighet har objektive grunner til å mene at sponsoren eller den prøvingsansvarlige eller en annen person som medvirker i prøvingen ikke lenger oppfylles de fastsatte forpliktelser, skal den omgående underrette den berørte om dette og foreslå hvilke tiltak vedkommende kan iverksette for å rette på situasjonen. Den berørte vedkommende myndighet skal umiddelbart underrette etikkomiteen, de andre vedkommende myndigheter og Kommisjonen om disse tiltak.

Artikkel 13

Framstilling og import av prøvingspreparater

1. Medlemsstatene skal treffe alle nødvendige tiltak for å sikre at framstilling eller import av prøvingspreparater finner sted bare når det foreligger en tillatelse. For å oppnå en slik

tillatelse må søkeren, og senere innehaveren, minst oppfylle de krav som er definert etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 21 nr. 2.

2. Medlemsstatene skal treffe alle nødvendige tiltak for å sikre at innehaveren av tillatelsen omhandlet i nr. 1 stadig og fortløpende har tilgang til minst én kvalifisert person med særlig ansvar for å utføre de oppgaver som er omhandlet i nr. 3 i denne artikkel, i samsvar med vilkårene fastsatt i artikkel 23 i annet rådsdirektiv 75/319/EØF av 20. mai 1975 om tilnærming av lover og forskrifter om farmasøytiske spesialpreparater⁽¹⁾.

3. Medlemsstatene skal treffe alle nødvendige tiltak for å sikre at den kvalifiserte person omhandlet i artikkel 21 i direktiv 75/319/EØF, uten at det berører vedkommendes forhold til produsenten eller importøren, innenfor rammen av framgangsmåtene omhandlet i artikkel 25 i nevnte direktiv, er ansvarlig for

- a) når det gjelder prøvingspreparater som framstilles i den berørte medlemsstat, at hvert parti legemidler er framstilt og kontrollert i samsvar med kravene i kommisjonsdirektiv 91/356/EØF av 13. juni 1991 om prinsipper og retningslinjer for god tilvirkningspraksis for legemidler til mennesker⁽²⁾, i samsvar med produktspesifikasjonene og med opplysningene gitt i henhold til artikkel 9 nr. 2 i dette direktiv,
- b) når det gjelder prøvingspreparater som framstilles i en tredjestat, at hvert produksjonsparti er framstilt og kontrollert i henhold til standardene for god framstillingspraksis som minst tilsvarer standardene i kommisjonsdirektiv 91/356/EØF, og i samsvar med produktspesifikasjonene samt at ethvert produksjonsparti er kontrollert i samsvar med opplysninger gitt i henhold til artikkel 9 nr. 2 i dette direktiv,
- c) når det gjelder prøvingspreparater som er et sammenligningsprodukt fra en tredjestat, og som er omfattet av markedsføringstillatelse, der det ikke er mulig å framskaffe dokumentasjon som viser at hvert produksjonsparti er framstilt i henhold til standarder for god framstillingspraksis som minst tilsvarer de ovennevnte, at hvert produksjonsparti har vært underlagt alle analyser, prøvinger eller kontroller som er relevante og nødvendige for å bekrefte kvaliteten i samsvar med opplysninger gitt i henhold til artikkel 9 nr. 2 i dette direktiv.

De detaljerte retningslinjene for de forhold det må tas hensyn til ved vurdering av produktene med tanke på om partiene kan frigis i Fellesskapet, skal fastsettes i henhold til retningslinjene for god framstillingspraksis, særlig vedlegg 13 til nevnte retningslinjer. Disse retningslinjene skal vedtas etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 21 nr. 2 i dette direktiv og offentliggjøres i samsvar med artikkel 19a i direktiv 75/319/EØF.

⁽¹⁾ EFT L 147 av 9.6.1975, s. 13. Direktivet sist endret ved rådsdirektiv 93/39/EF (EFT L 214 av 24.8.1993, s. 22).

⁽²⁾ EFT L 193 av 17.7.1991 s. 30.

Dersom bestemmelsene fastsatt i bokstav a), b) eller c) overholdes, skal prøvingspreparatene fritas for ytterligere kontroller ved import til en annen medlemsstat sammen med sertifikater for frigivelse av partiene, undertegnet av den kvalifiserte personen.

4. I alle tilfeller skal den kvalifiserte personen i et register eller et tilsvarende dokument attestere at alle produksjonspartier oppfyller bestemmelsene i denne artikkel. Registeret eller det tilsvarende dokumentet skal ajourføres etter hvert som prøvingene gjennomføres og stilles til rådighet for vedkommende myndighets representanter i et tidsrom fastsatt i bestemmelsene i de berørte medlemsstater. Tidsrommet skal under ingen omstendighet være under fem år.

5. Enhver person som når dette direktiv iverksettes i medlemsstaten der vedkommende befinner seg, utøver virksomheten til den kvalifiserte personen omhandlet i artikkel 21 i direktiv 75/319/EØF med hensyn til prøvingspreparater, men ikke overholder vilkårene fastsatt i artikkel 23 og 24 i nevnte direktiv, skal ha rett til å fortsette virksomheten i den berørte medlemsstat.

Artikkel 14

Merking

Kommisjonen skal i retningslinjene for god framstillingspraksis for prøvingspreparater vedtatt i samsvar med artikkel 19a i direktiv 75/319/EØF, offentliggjøre de opplysninger som skal angis minst på medlemsstatens offisielle språk på den ytre emballasjen for prøvingspreparater, eller, i mangel av ytre emballasje, på den indre emballasjen.

Dessuten skal det i disse retningslinjene fastsettes tilpassede bestemmelser om merking av prøvingspreparater beregnet på kliniske prøvinger som har følgende særtrekk:

- planleggingen av prøvingen krever ingen særlige former for framstilling eller emballering,
- prøvingen gjennomføres med legemidler som det er utstedt markedsføringstillatelse for i henhold til direktiv 65/65/EØF i de medlemsstater som berøres av prøvingen, og som er framstilt eller importert i samsvar med bestemmelsene i direktiv 75/319/EØF,
- pasientene som deltar i prøvingen, har samme særtrekk som dem som omfattes av bruksområdet fastsatt i ovennevnte tillatelse.

Artikkel 15

Kontroll av prøvingspreparater med hensyn til overholdelse av god klinisk praksis og god framstillingspraksis

1. For å kontrollere om bestemmelsene om god klinisk praksis og god framstillingspraksis overholdes, skal medlemsstatene utnevne inspektører til å inspisere steder som

berøres av kliniske prøvinger, særlig selve prøvingsstedet eller prøvingsstedene, framstillingsstedet for prøvingspreparatet, alle analyselaboratorier som benyttes i den kliniske prøvingen, og/eller sponsorens lokaler.

Inspeksjonene skal gjennomføres av vedkommende myndighet i den berørte medlemsstat, som skal underrette Kontoret. De skal gjennomføres på Fellesskapets vegne og resultatene skal anerkjennes av alle de andre medlemsstatene. Inspeksjonene skal samordnes av Kontoret innenfor rammen av dets fullmakter i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93. En medlemsstat kan i den forbindelse be en annen medlemsstat om bistand.

2. Etter inspeksjonen skal det utarbeides en inspeksjonsrapport. Rapporten skal gjøres tilgjengelig for sponsoren, samtidig som det tas hensyn til fortrolighetsaspektene. Den kan på grunnlagt anmodning gjøres tilgjengelig for de andre medlemsstatene, etikkomiteen og Kontoret.

3. Kommisjonen kan på Kontorets anmodning og innenfor rammen av dets fullmakter i henhold til forordning (EØF) nr. 2309/93 eller på anmodning fra en berørt medlemsstat kreve en ny inspeksjon dersom kontrollen av overholdelsen av bestemmelsene i dette direktiv viser at det er ulikheter mellom medlemsstatene.

4. Med forbehold for eventuelle avtaler mellom Fellesskapet og tredjestater kan Kommisjonen, på grunnlagt anmodning fra en medlemsstat eller på eget initiativ, eller en medlemsstat foreslå at prøvingsstedet og/eller sponsorens lokaler og/eller produsenten i en tredjestat inspiseres. Inspeksjonen skal utføres av behørig kvalifiserte inspektører fra Fellesskapet.

5. De detaljerte retningslinjene for dokumentasjonen om den kliniske prøvingen, som skal utgjøre en løpende journal over prøvingen, for arkiveringsmetoder, for inspektørenes kvalifikasjoner og for kontrollordninger for å påvise at prøvingen overholder dette direktiv, skal vedtas og revideres etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 21 nr. 2.

Artikkel 16

Melding om uønskede hendelser

1. Den prøvingsansvarlige skal umiddelbart gi sponsoren melding om alle alvorlige uønskede hendelser, med unntak av hendelser som ifølge protokollen eller orienteringen til den prøvingsansvarlige ikke krever umiddelbar melding. Den umiddelbare meldingen skal følges opp av detaljerte skriftlige rapporter. Både i den umiddelbare meldingen og i senere rapporter skal forsøkspersonene identifiseres ved hjelp av et kodenummer.

2. Sponsoren skal i samsvar med de meldingskrav og innen de tidsfrister som er fastsatt i protokollen, ha melding om uønskede hendelser og/eller unormale analyseresultater som i henhold til protokollen er avgjørende for sikkerhetsvurderingen.

3. Ved melding om en forsøkspersons død skal den prøvingsansvarlige oversende sponsoren og etikkomiteen de tilleggsopplysninger de måtte be om.

4. Sponsoren skal føre detaljerte registre over alle uønskede hendelser som den eller de prøvingsansvarlige gir melding om. Registrerte skal overleveres til de medlemsstater der den kliniske prøvingen gjennomføres dersom de anmoder om det.

Artikkel 17

Melding om alvorlige bivirkninger

1. a) Sponsoren skal sikre at alle viktige opplysninger om antatte alvorlige og uventede bivirkninger som er dødelige eller livstruende, registreres og meldes så snart som mulig til vedkommende myndigheter i alle berørte medlemsstater og til etikkomiteen, og under alle omstendigheter senest sju dager etter at sponsoren har fått kjennskap til et slikt tilfelle, og at relevante opplysninger om det videre forløpet oversendes innen en ny frist på åtte dager.
- b) Alle andre antatte alvorlige og uventede bivirkninger skal så snart som mulig meldes til de berørte vedkommende myndigheter og den berørte etikkomitee, men senest 15 dager fra og med den dagen sponsoren først fikk kjennskap til dem.
- c) Hver medlemsstat skal sikre at alle antatte uventede og alvorlige bivirkninger av et prøvingspreparat som den blir gjort oppmerksom på, blir registrert.
- d) Sponsoren skal også underrette alle de andre prøvingsansvarlige.
2. En gang i året i hele perioden med klinisk prøving skal sponsoren oversende en liste til de medlemsstater på hvis territorium det foregår kliniske prøvinger, samt til etikkomiteen, over alle antatte alvorlige bivirkninger som har inntruffet i dette tidsrommet, samt en rapport om forsøkspersonenes sikkerhet.
3. a) Hver medlemsstat skal påse at alle antatte alvorlige og uventede bivirkninger av prøvingspreparater som den blir gjort oppmerksom på, umiddelbart registreres i en europeisk database, som bare medlemsstatenes vedkommende myndigheter, Kontoret og Kommisjonen skal ha tilgang til i samsvar med artikkel 11 nr. 1.
- b) Kontoret skal gi medlemsstatenes vedkommende myndigheter tilgang til opplysningene som sponsoren har gitt melding om.

Artikkel 18

Retningslinjer for rapporter

Kommisjonen skal i samråd med Kontoret, medlemsstatene og de berørte parter utarbeide og offentliggjøre detaljerte retningslinjer for innsamling, kontroll og framlegging av

rapporter om uønskede hendelser og bivirkninger, samt framgangsmåter for avkoding ved uventede alvorlige bivirkninger.

Artikkel 19

Alminnelige bestemmelser

Dette direktiv berører ikke sponsorens eller den prøvingsansvarliges erstatningsansvar eller strafferettslige ansvar. Derfor må sponsoren eller dennes lovlige stedfortreder være etablert i Fellesskapet.

Prøvingspreparater og eventuelt utstyret de tilføres med skal leveres gratis av sponsoren, med mindre medlemsstatene har fastsatt særlige vilkår for unntakstilfeller.

Medlemsstatene skal underrette Kommisjonene om de fastsatte vilkår.

Artikkel 20

Tilpasning til den vitenskapelige og tekniske utvikling

Dette direktiv skal tilpasses for å ta hensyn til den vitenskapelige og tekniske utvikling etter framgangsmåten fastsatt i artikkel 21 nr. 2.

Artikkel 21

Komitéframgangsmåte

1. Kommisjonen skal bistås av Den faste komité for legemidler for mennesker, heretter kalt «komiteen», nedsatt ved artikkel 2b i direktiv 75/318/EØF.

2. Når det vises til dette nummer, får artikkel 5 og 7 i beslutning 1999/468/EF anvendelse, samtidig som det tas hensyn til bestemmelsene i beslutningens artikkel 8.

Tidsrommet fastsatt i artikkel 5 nr. 6 i beslutning 1999/468/EF skal være tre måneder.

3. Komiteen fastsetter sin forretningsorden.

Artikkel 22

Iverksetting

1. Medlemsstatene skal innen 1. mai 2003 vedta og kunngjøre de lover og forskrifter som er nødvendige for å etterkomme dette direktiv. De skal umiddelbart underrette Kommisjonen om dette.

Medlemsstatene skal iverksette disse bestemmelsene innen 1. mai 2004.

Disse bestemmelsene skal, når de vedtas av medlemsstatene, inneholde en henvisning til dette direktiv, eller det skal vises til direktivet når de kunngjøres. Nærmere regler for henvisningen fastsettes av medlemsstatene.

2. Medlemsstatene skal oversende Kommisjonen teksten til de internrettslige bestemmelser som de vedtar på det området dette direktiv omhandler.

Artikkel 23

Ikrafttredelse

Dette direktiv trer i kraft den dag det kunngjøres i *De Europeiske Fellesskaps Tidende*.

Artikkel 24

Adressater

Dette direktiv er rettet til medlemsstatene.

Utferdiget i Luxembourg, 4. april 2001.

For Europaparlamentet

N. FONTAINE

President

For Rådet

B. ROSENGREN

Formann
